



## Symptom Modifying Effect of Colchicine in Patients with Knee Osteoarthritis

### Diz Osteoartritli Hastalarda Kolşisinin Semptom Modifiye Edici Etkisi

Diz Osteoartritinde Kolşisin / Colchicine in Knee Osteoarthritis

Levent Ediz, İbrahim Tekeoğlu  
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Van, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı 6 aylık dönemde diz osteoartritli hastalarda kolşisinin semptom modifiye edici etkisinin olup olmadığını araştırmak idi. **Ge-reç ve Yöntem:** 40-75 yaşları arasında, 52 kadın, 22 erkek toplam 74 primer diz osteoartritli olgu çalışmaya alındı. Olgular randomize olarak 6 ay boyunca tek başına 3000 mg/gün parasetamol ya da 3000 mg/gün parasetamol ve 1.5 gr/gün kolşisin almak üzere iki gruba ayrıldı. 6 ay sonunda takibi yapılamayan 5 kadın ve 4 erkek hasta çalışma dışı tutuldu. Hiçbir hasta ilaç yan etkilerinden dolayı çalışmayı terk etmedi. **Bulgular:** İki grubun kendi içlerinde tedavi öncesine (t0) göre, vizit 1 (v1-tedavinin başlangıcından sonraki 1,5. Ay), vizit 2 (v2- tedavinin başlangıcından sonraki 3. Ay), vizit 3 (v3-tedavinin başlangıcından sonraki 4,5. Ay) ve vizit 4 (v4-tedavinin başlangıcından sonraki 6. Ay) arasında Western Ontario and McMaster University (WOMAC) Osteoartrit skorları ve Visual Analog Scale (VAS) skorlarında paired t test ile yapılan karşılaştırmada; her iki grupta t0 değerleri ile v1, v2, v3, v4 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir düşüş ( $p<0.001$ ) vardı. Buda hem parasetamol hemde kolşisin+parasetamol'ün diz osteoartritinde istatistiksel olarak anlamlı derecede tedavi etkinliğinin olduğunu göstermektedir. Her iki grup arasında yapılan bağımsız gruplar için student t test kolşisin lehine WOMAC ağrı, sabah tutukluğu ve fonksiyonel indeksleri ile VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gösterdi ( $p<0.05$ ). Bu fark v2 ve v3 te daha belirgin idi ( $p<0.001$ ). Hem Kolşisin hemde Parasetamol çok iyi tolere edildi. Hiçbir gruptaki hiçbir hasta ciddi laboratuvar anormallik göstermedi. Hiçbir hasta ilaç yan etkilerinden dolayı çalışmayı terk etmedi. Kolşisin grubundaki Heberden nodülleri olan bir kadın hastada Heberden nodüllerinin kaybolduğu gözlemlendi. **Sonuç:** 3000 mg/gün parasetamol dozu ve 3000 mg/gün parasetamol'e 1,5 gr/gün kolşisin eklenmesi diz osteoartritli hastalarda çok iyi tolere edilmekte ve yeterli semptom kontrolü sağlamaktadır. Ancak parasetamole kolşisin eklenmesi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi semptom kontrolü sağlamaktadır. Bu da osteoartritte kolşisinin muhtemel semptom veya hastalık modifiye edici etkisini gösterebilir. Bunu ortaya koymak için osteoartritte uzun dönem radyolojik ve laboratuvar çalışmalara ihtiyaç vardır.

#### Anahtar Kelimeler

Diz Osteoartriti; Kolşisin; Tedavi

#### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to investigate and evaluate symptom modifying effects of colchicine in patients with primary knee osteoarthritis over a 6- month period. **Material and Method:** Total 74 cases with primary knee osteoarthritis (between 40-75 years old, 52 female, 22 male) included the study. Patients assigned randomly into two groups to receive acetaminophen 3000 mg/day or acetaminophen 3000 mg/day plus colchicine 1.5 gr/day for six months. 5 female and 4 male patients withdrew the study because of lost to follow up after six month treatment. No patient discontinued the study because of drug adverse effects. **Result:** When compared with paired t test, before therapy (bt) WOMAC scores and VAS scores versus visit 1 (v1-1,5. month after initiation of therapy), visit 2 (v2- 3. month after initiation of therapy), visit 3 (v3-4,5. month after initiation of therapy), and visit 4 (v4-6. month after initiation of therapy) WOMAC scores and VAS scores, there was a statistically significant decrease of scores ( $p<0.001$ ). This mean both acetaminophen and acetaminophen plus colchicine is effective in the treatment of knee osteoarthritis. When two groups compared each other with impaired student t test, WOMAC pain, morning stiffness and functional scores and VAS scores showed significant decrease in the colchicine group versus acetaminophen group ( $p<0.05$ ). This decrease was more apparent in v2 and v3 WOMAC and VAS scores ( $p<0.001$ ). Both colchicine and acetaminophen was well tolerated. No serious laboratory abnormality was noted in either group. No patient withdrew because of any drug related adverse events. **Discussion:** Both acetaminophen 3000 mg/day and 3000 mg acetaminophen plus 1,5 gr/day colchicine is effective in the treatment of patients with knee osteoarthritis. But the addition of colchicine to acetaminophen produced significantly greater symptomatic benefit at v1, v2, v3, v4 than acetaminophen alone. This may show probable disease modifying effect of colchicine in osteoarthritis which require further long period laboratory and radiologic investigations.

#### Keywords

Knee Osteoarthritis; Colchicine; Treatment

DOI: 10.4328/JCAM. 563

Received: 29.12.2010 Accepted: 05.01.2011 Printed: 01.01.2012 J Clin Anal Med 2012;3(1):63-7

Corresponding Author: Levent Ediz, Yuzuncu Yil University, Medical Faculty, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, 65100 Van, Turkey.

T...:+90 432 2150182; F...:+90 432 2168352. E-Mail: leventediz@yyu.edu.tr

## Giriş

Osteoartrit, kemikteki değişikliklerle ilişkili kartilajın dejenerasyonu ile karakterize ilerleyici, kronik, dejeneratif bir eklem hastalığıdır [1]. Bu nedenle hastalığın seyrini değiştiren veya yavaşlatan hastalık modifiye edici veya semptom modifiye edici etkileri olan ilaçların geliştirilmesi son yıllarda hız kazanmıştır [1]. OA' de genellikle, hafif derecede sinoviyal inflamasyon mevcuttur ve kalsiyum pirofosfat ve apatit kristalleri sıklıkla vardır. OA deki son patolojik süreç, kartilajın kaybıyla sonuçlanan, eklem kartilaj sentezi ve degradasyonu arasındaki bir dengesizliktir [2]. Kristaller halen bu süreçte tanımlanmamış bir rol üstlenirler. İleri OA de sinoviyal sıvı incelendiğinde bir veya iki kristal tipi yüksek oranlarda görülür [3]. Bu kristaller OA' deki diz effüzyonlu tüm hastaların %60 kadarında bulunmakta ve grade 4 OA lı hastaların %100' ünde tespit edilmektedir. Milwaukee omuz sendromu gibi büyük bir eklemdeki destrüktif OA da hastaların %100' ünde kalsiyum kristalleri görülmüştür [1-3]. Kalsiyum içeren kristaller destrüktif eklem değişikliklerinden önce ortaya çıkabilir veya onu takip edebilir. Kristaller, doku dejenerasyonuna primer veya sekonder, osteoartrit süreci hızlandırır. Semptomların kötüleşmesinde kristallerin rolü iki mekanizma ile olabilmektedir. İlk olarak kalsiyum içeren kristaller direkt olarak ile fibroblast benzeri sinovisitleri aktive ederek TGF-beta, metalloproteinaz ve prostaglandin sentezini ve mitogenezi uyarak artiküler kartilaj dejenerasyonuna neden olur. Parakrin yolla ise monosit ve makrofajlar tarafından fagosite edilen kristaller sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa, IL-6, TGF-beta) ve lizozomal enzimlerin salınımına yol açarak kondrositlerden metalloproteinaz, prostaglandin sentezi ve mitogenezi başlatarak artiküler doku dejenerasyonuna yol açar [1-4]. Metalloproteinazlar osteoartritteki kırıldak dejenerasyonunda kritik bir rol üstlenirler. Kristal uyarımı ile ortaya çıkan TGF-beta osteoartritteki osteofit oluşumundan sorumludur [1-5]. Bir çalışmada başlangıçta kristal tespit edilemeyen erken evre OA da ileriki aylardaki aspirasyonda kristal tespit edildiği gösterilmiştir. Kolşisin, akut gut ve psödoguttaki kristal aracılı inflamasyonun profilaksi ve tedavisinde kullanılan eski bir ilaçtır. Bir mikrotübül antagonisti olarak normal mikrotübül assemblysi veya elongasyonu ile sonuçlanan tubulin polimerizasyonunu inhibe eder. Antiinflamatuvar etkileri başlıca antimitotik özelliklerine ve nötrofil ve monosit kemotaksisinin bozulmasına bağlıdır. Diğer etkileri, lizozomal enzim ve mediyatör salınım inhibisyonu, anti prostanooidlerin artmış salınımı ve artmış cAMP seviyeleridir [4]. Ayrıca gecikmiş tip hipersensitiviteyi ve mixed lenfosit cevabını inhibe eder. Ek olarak son çalışmalar TNF-alfa reseptörü ve birkaç hücre adyasyon/yüzey moleküllerinin ekspresyonu üzerine immünomodülatör aktivitelerini göstermiştir. Ayrıca osteoartritteki osteofit oluşumundan sorumlu olan TGF-beta'nın dokuda ekspresyonunu önlemektedir. KOAH' lı hastalarda amfizem oluşumundan da sorumlu olan bir doku metalloproteinaz olan ve osteoartritteki kırıldak dejenerasyonundan sorumlu olan MMP-8'i (Elastaz) inhibe etmektedir [2].

Bilindiği gibi bu moleküller inflamasyonun olduğu bölgede ifade edilir ve inflamasyon seyri esnasında indüklenirler. OA geleneksel olarak çok hafif inflamasyonun eşlik ettiği bir hastalık olarak bilinmektedir, ancak akut alevlenmeler ileri OA seyrinde bir komponent olarak kabul edilmektedir. OA deki inflamasyon sıklıkla kalsiyum içeren kristallerin varlığına sekonderdir. Kalsiyum içeren kristaller muhtemelen bir aç-kapa fenomeni olarak değil hastalığın seyrinde artık bir komponent olarak kabul edilmektedir. Kalsiyum içeren kristaller OA de sıklıkla görüldüğü ve kolşisininde kalsiyum içeren kristaller ile oluşan inflamasyonda

[psödogut] yararlı olduğu gösterildiğinden OA lı hastalarda direkt osteoartrit patogeneze yönelik olarak kolşisinin semptom modifiye edici veya hastalık modifiye edici etkileri olabileceği söylenebilir [1-5]. Kolşisin uzun yıllardır birçok endikasyonlar için kullanılmakta olan güvenli ve ucuz bir ilaçtır. Osteoartritte yeni geliştirilmeye çalışılan ve piyasaya sürülen Diacerein gibi bir çok pahalı ve uzun dönem yan etkileri ortaya konmamış semptom veya yapısal modifiye edici ajanlara iyi bir alternatif olabilir. Bu çalışmadaki amacımız; Osteoartrit etyopatogeneze yönelik olarak diz osteoartritli hastalarda parasetamol, ucuz ve güvenilir bir ilaç olan kolşisin eklenmesinin 6 aylık dönemde semptom modifiye edici etkilerinin olup olmadığını ortaya koymak idi.

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2002-Ocak 2003 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ve/veya kliniğine yatırılan 40-75 yaşları arasında, 1986 (ACR) diz osteoartriti kriterlerini karşılayan primer diz OA olan 52 kadın, 22 erkek hasta toplam 74 olgu çalışmaya alındı. Tüm olguların yaş, boy ve kiloları kaydedilerek, vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Ayrıca bütün olguların hemogram, sedimentasyon, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, ALT, AST, ALP, CRP, RF, ASO, Brucella, Hepatit titrelere çalışma öncesi 3. ay ve 6. ay [çalışma sonrası] bakıldı. RA veya diğer /immünolojik hastalıklar, renal/hepatik hastalıkların klinik, laboratuvar veya radyolojik kanıtı olan hastalar, kolşisine allerjisi olan veya kolşisin kullanımının kontrendike olduğu hastalar, sekonder osteoartrit nedeni olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Tüm hastalarda RF negatif, serum ürik asit < 6 mg/dl, total WBC>4000/mm<sup>3</sup>, serum kreatinin < 1.3 mg/dl ve ALT ve AST < 45 ünite/litre idi. Tüm hastalar orta derecede ağır semptomatik OA hastası idi. Fizik bakıda dizlerde efüzyon, ısı artışı, palpasyonla diz medial ve lateralinde ağrı, eklem hareket açıklığı, ayrıntılı menisküs muayenesi, ÖÇB, AÇB, lateral bağ muayeneleri yapıldı. Tüm hastaların eklem hareket açıklıkları standart goniometre kullanılarak ölçüldü. Sabah sertliği, şikayetlerin süresi, travma öyküsü, ağrının şiddeti sorgulandı. Ağrının şiddeti 10 cm lik VAS (Visual Analog Scale) kullanılarak değerlendirildi.

Ayrıca bütün olgulara WOMAC (The Western Ontario and Mc Master University Osteoarthritis Index) indeksinin sorularını içeren bir form dolduruldu. Bu indeks diz ve kalça osteoartritin derecesini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Klinometrik çalışmalarda WOMAC'ın yüksek sensitivite ve spesifitesi validasyon çalışmaları ile gösterilmiştir. WOMAC hastanın kendisinin cevapladığı tutukluk (eklem katılığı), ağrı ve fiziksel fonksiyonları boyutlarında toplam 24 sorudan oluşur. Her boyut altında toplam puan hesaplanır. WOMAC puanları 0-4 (en iyi-en kötü) arasında hesaplanır. Total WOMAC skorları minimum 35 idi. Başlangıç WOMAC skorları hastalar oral 2 günlük parasetamol aldıktan sonra kaydedildi. Çalışmada WOMAC skalası 0-4 arası likert skalası üzerine kaydedildi. Bu skalada 0 = ağrı yok / kısıtlılık yok, 1= Hafif ağrı /kısıtlılık, 2=orta derecede ağrı / kısıtlılık, 3=şiddetli ağrı/kısıtlılık, 4=çok şiddetli ağrı/kısıtlılık. WOMAC üç ayrı indeksten oluşmaktadır. Bunlar WOMAC ağrı indeksi, WOMAC sabah ve gün içindeki eklem sertliği indeksi, WOMAC fonksiyonel indeksidir.

Çalışmaya alınan tüm hastalarda AP ve lateral diz radyografileri çekildi. Osteofit, eklem aralığında daralma, subkondral skleroz, kistik oluşumlar ve deformiteler açısından değerlendirildi. Grafiler epidemiyolojik çalışmalarda en sık kullanılan ve en iyi klasifikasyon metodu olan Kellgren-Lawrence radyolojik diz OA

evreleme skalası kullanılarak radyolojik evreleme yapıldı. Çalışmaya katılanlara çalışma hakkında bilgi verildi ve gönüllü katılım formu imzalatıldı. YYÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışma protokolünü kabul etti. Tüm hastalara yazılı bir bilgilendirme formu verildi. Sinovyal sıvı, ileri derecede ağır diz tutulumlu hastalarda aseptik koşullara dikkat edilerek, eğer hastada sinovyal sıvı ve hafif ısı artışı mevcut ise, aspire edildi. Yan etkiler yeni problemler için açık bir format üzerinde kaydedildi. Hastalar randomize olarak günde üç kez kolşisin (1.5gr/gün) artı günde üç kez (3000 mg/gün) parasetamol veya yalnızca günde 3000 mg/gün parasetamol almak üzere iki gruba ayrıldı. Diğer NSAID'ler, tramadol ve kortikosteroidler ile birlikte tedaviye izin verilmedi. Hastalar her 45 günde bir kez kontrole çağrılarak WOMAC, VAS skalaları kaydedildi, tam bir fizik muayene ve diz fizik muayenesi yapıldı. Yan etkiler yönünden ayrıca değerlendirme yapıldı. Altıncı ay sonunda (4. Kontrol) çalışma sonlandırıldı.

#### İstatistiksel hesaplamalar

Microsoft Windows SPSS 10.0 (statistical package of social sciences) paket programında yapıldı. Grup içi tedavi öncesi ve sonrası etkinliğin karşılaştırılmasında paired t test kullanıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi. Gruplar arası tedavi etkinliklerinin karşılaştırılmasında bağımsız gruplar için student t test kullanıldı. P<0.05 değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

#### Bulgular

Nisan 2002-Ocak 2003 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve/veya kliniğine yatırılan 40-75 yaşları arasında, 1986 (ACR) diz osteoartriti kriterlerini karşılayan primer diz OA olan 52 kadın, 22 erkek hasta toplam 74 olgu çalışmaya alındı. 6. ay sonunda takibi yapılamayan 5 kadın, 4 erkek hasta çalışma dışı tutuldu. Tablo 1'de çalışmayı tamamlayan 47 kadın ve 18 erkek hastanın (toplam 65) demografik özellikleri gösterilmiştir.

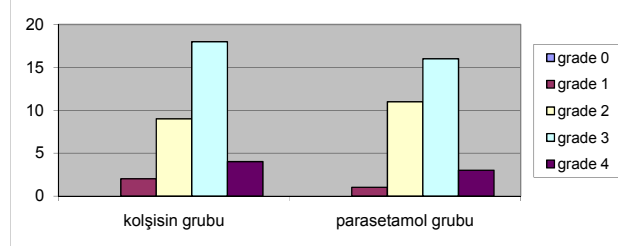
Çalışmaya alınan populasyonun %77.8'ini (n=47) predominant olarak kadınlar oluşturuyordu. Ortalama yaş kolşisin grubunda 54.1±10.8, parasetamol grubunda 52.4±9.9 idi. Ortalama hastalık süresi, kolşisin grubunda 3.7±2.5 yıl, parasetamol grubunda 3.5±3.0 yıl idi. Başlangıç demografik, radyolojik, biyokimyasal ve klinik değerlendirme parametreleri (WOMAC ve VAS) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi (p>0.05). Altmışbeş hastanın ikisinde radyolojik kondrokalsinosiz tespit edildi. Ancak bunların hiçbirinde primer CPPD kristal depo hastalığını düşündürecek dirsek, el bileği, omuz, metakarpofalangeal eklem tutulumu yoktu. 3 hastanın (Kolşisin grubu n=2, Parasetamol grubu n=1) 4 dizinde inflamasyon bulguları vardı ve aspire edildi. Bu hastalar çalışma dışı tutulup student t test yapıldığında yine VAS ve WOMAC skorlarında anlamlı derecede kolşisin grubu lehine farklılık vardı.

Kellgren-Lawrence radyolojik evrelemede hastaların gruplar arası dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0.05) (Şekil 1). İki grubun kendi içlerinde tedavi öncesine (t0) göre, vizit 1 (v1-1.5. Ay), vizit 2 (v2-3. Ay), vizit 3 (v3-4.5. Ay) ve vizit 4 (v4-6. Ay) arasında WOMAC ve VAS skorlarında yapılan karşılaştırmada; her iki grupta t0 değerleri ile v1, v2, v3, v4 değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir düşüş (p<0.001) vardı. Buda hem parasetamol hemde kolşisin+parasetamolün diz osteoartritinde istatistiksel olarak anlamlı derecede tedavi etkinliğinin olduğunu göstermektedir. Her iki grup arasında yapılan bağımsız gruplar için student t test kolşisin lehine WOM-

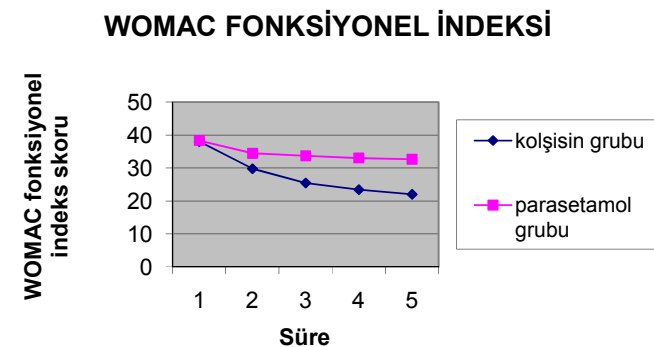
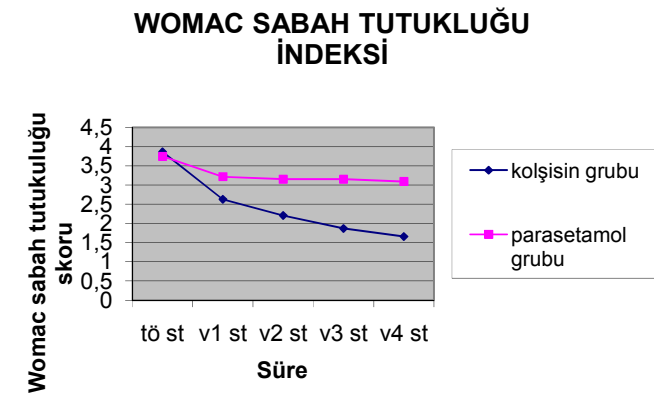
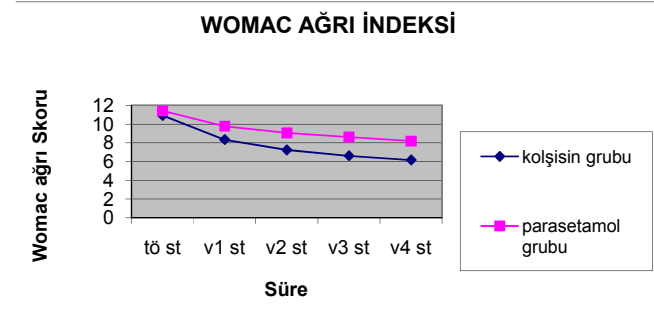
AC ağrı ve fonksiyonel indeksleri ile VAS skorlarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark gösterdi (p<0.05). Bu fark v2 ve v3 te daha belirgin idi (p<0.001). Özellikle WOMAC sabah tutukluğu indeksinde tüm vizitlerde kolşisin grubu parasetamol grubuna göre ileri derecede anlamlı düzelme sağladı (p<0.001). Şekil 2 de gruplar arası WOMAC ağrı, sabah tutukluğu, fonksiyonel indeksleri değişimi grafik olarak gösterilmiştir. Kolşisin ve Parasetamol genel anlamda çok iyi tolere edildi.

Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve bazı klinik, laboratuvar özellikleri

	Kolşisin grubu [n=33]	Parasetamol grubu[n=32]	P değeri
Yaş	54.1±10.8	52.4±9.9	>0.05
Cinsiyet [E/K]	10:23	8:24	>0.05
VKI [kg/m <sup>2</sup> ]	27.9±4.3	28.6±6.5	>0.05
OA hastalık süresi [yıl]	3.7±2.5	3.5±3.0	>0.05
Diz ağrısı [n]	33 [%100]	32 [%100]	>0.05
Krepitasyon [n]	30 [%90.9]	28 [%87.5]	>0.05
Sabah tutukluğu [n] [<30dk]	29 [%87.8]	29 [%90.6]	>0.05
S.Ürik asit seviyesi[mg/dl]	5.2±0.7	5.4±0.6	>0.05
ESH	32.2±10.5	30.8±9.7	>0.05



Şekil 1. Kellgren-Lawrence evrelemesine göre hastaların dağılımının grafikte gösterilmesi



Şekil 2. Gruplar arası WOMAC ağrı, sabah tutukluğu, fonksiyonel indeksleri değişiminin grafik olarak gösterilişi

Kolşisin grubunda en sık bildirilen yan etkiler dispepsi, karın ağrısı ve diyare idi (33 hastanın 5'inde). Ancak bu şikayetler genellikle hafif idi ve ilacı kesecek veya ek tedaviye ihtiyaç duyulacak derecede değildi. Parasetamol grubunda ise en sık gözlenen şikayet gene hafif derecede dispepsi oldu (32 hastanın 3'ünde). Hiçbir hasta ilaç yan etkilerinden dolayı tedaviyi kesmedi. Hiçbir grupta ciddi laboratuvar anormallikleri gelişmedi. Kolşisin grubundaki tek Heberden nodülleri olan 50 yaşındaki bir kadın hastada Heberden nodüllerinin kaybolduğu gözlemlendi.

### Sonuç

Bu çalışmada 6 aylık dönemde diz OA'li hastalarda parasetamole kolşisinin eklenmesi orta derecede ağır OA'li hastalarda daha iyi semptom kontrolü ile sonuçlandı. Kolşisin grubunda daha fazla hasta WOMAC ve VAS değişkenlerinde anlamlı derecede daha yüksek oranda cevap verdi.

3 hastanın 4 dizi aspire edildi. Diz eklemi aspirasyonu eklem sıvısından kristallerin uzaklaştırılması veya plasebo etkisi ile semptomların azalmasına neden olabilir. Sinoviyal aspirasyondan sonra oluşan semptom modifikasyonunun derecesi bilinmemektedir. Ancak bir yayında eklem lavajı ile yararlı etkiler bildirilmiştir [5].

Eklem lavajı yapılan hasta sayısının az olması ve her iki grupta dağılımı (n=2, n=1) sonuçları anlamlı derecede etkilemiş olması olası değildir. Bu hastalar çalışma dışı tutulup student t test yapıldığında yine VAS ve WOMAC skorlarında anlamlı derecede kolşisin grubu lehine farklılık vardı.

Kolşisin dozu iyi tolere edildi ve parasetamol grubu ile kıyaslandığında herhangi anlamlı bir artış göstermedi. Çalışmamızda gözlenen kolşisine bu tolerans, kısa veya uzun dönem kolşisin uygulanımı ile gözlenen toksisite ile korele idi [6].

Primer CPPD kristal depozisyonu hastalığında [psödogut] eklem tutulum şekli sıklıkla klinik olarak primer OA den farklıdır. Dirsek, el bileği, omuz ve MCP eklemlerin tutulumu psödogut şüphesini arttırır [2]. Bu çalışmada hastalar Diz OA için ACR kriterlerini tatmin edici şekilde dolduran popülasyondan seçildi. Ayrıca hiçbir hastada OA için atipik eklem tutulumu yoktu.

Kalsiyum pirofosfat dihidrat ve temel kalsiyum fosfat kristallerinde içeren kalsiyum kristalleri primer OA da oldukça yaygındır. Sürpriz olmayarak, Osteoartrit ve kristal artropatisi sıklıkla birlikte bulunurlar. Buradaki soru osteoartritte kalsiyum kristallerinin osteoartritin nedenimi yoksa osteoartritin progresyonuna katkıda bulunan bir etkenmi olduğudur. Bu soruya cevabı sınırlayan ve yavaşlatan kalsiyum kristalleri ve osteoartrit arasındaki ilişkiyi anlamamızı kısıtlayan hem osteoartrit hemde kalsiyum kristal artritinin patogenezi hakkındaki sınırlı bilgimiz ve kalsiyum kristallerini doğru olarak tespit etmedeki sınırlı kabiliyetimizdir. Ancak osteoartritte kalsiyum kristallerinin önemli rolü olduğunu destekleyen klinik ve laboratuvar çalışmaları mevcuttur [2,3].

Bir çalışmada bu kristallerin çeşitli boyutlarda elektron mikroskopu ile diz OA lı 12 hastanın 11 inde var olduğu, halbuki 5 RA lı hastanın sadece 1'inde tespit edildiği bildirilmiştir [7]. Yazarlar bu nedenle osteoartritte kristallerin bir aç-kapa fenomeni olarak değil sürekli var olan bir patoloji olduğu kanısına varmışlardır. Diz OA'inde polarize ışık mikroskopu ile SF incelemelerinde yapılan çalışmalarda ortalama olarak %40-60 oranında kristale rastlanmıştır ve ayrıca başlangıçta kristal tespit edilmeyen olguların yaklaşık olarak %60'ında ileri evrelerde kristal tespit edildiği bildirilmiştir [8,9]. İki çalışmada hastaların büyük çoğunluğunda bildirilmiştir [9,10].

Semptomların kötüleşmesinde kristallerin rolü iki yolak ile olabilmektedir. İlk olarak kalsiyum içeren kristaller direkt yolak ile fibroblast benzeri sinovisitleri aktive ederek metalloproteinaz ve prostaglandin sentezini ve mitogenezi uyarak artiküler kartilaj dejenerasyonuna neden olur. Parakrin yolakta ise monosit ve makrofajlar tarafından fagosite edilen kristaller sitokinlerin (IL-1, TNF-alfa, IL-6) ve lizozomal enzimlerin salınımına yol açarak kondrositlerden metalloproteinaz, prostaglandin sentezi ve mitogenezi başlatarak artiküler doku dejenerasyonuna yol açar [11].

Psödogutta kolşisinin akut etkileri akut gutta olduğu kadar değildir. Kronik gut ve psödogutta kolşisinin kullanımı rekürren akut atakların önlenmesi için önerilmektedir. OA'de kolşisinin etkili olma nedeni kristal aracılı akut alevlenmeleri önlemesi hipotezine dayanmaktadır. Halbuki bu çalışmada başlangıçta inflamasyonu olmayan hastalar kolşisinden yararlanmıştı. Bunun içindir ki farklı mekanizmalar OA'teki etkisinden sorumlu olabilir. İlginç olarak kolşisinin KOAH'lı hastalarda bir matris metallo proteinaz (MMP) olan elastazı inhibe ettiği ve bu yolla sigarayı bırakan kişilerde amfizen ilerleyişini önleyici etkisi olduğu gösterilmiştir [12].

OA'nın dejeneratif sürecinde MMP'ler kilit rol oynadığı gerçeği açıktır. Çeşitli MMP'ler üzerine kolşisinin etkisi predominant mekanizma olabilir [6,7]. Bunun için ileri çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmada kolşisine gözlenen cevaptaki yavaş progresif artıştan bu mekanizma sorumlu olabilir. Kalsiyum içeren mikro kristaller diz osteoartriti hastaların %90'inde gösterilirken RA lı hastaların ancak %20'sinde tespit edilmiştir. Ayrıca Diz OA SF de fibril %100 hastada tespit edilmiştir. Kollajenaz 1 (MMP1) ve sitromelinin (MMP3) temel kalsiyum fosfat kristali ile indüksiyonu sonucu seviyelerinin invitro arttığı [fibroblast kültürlerinde] gösterilmiştir [13]. Ayrıca bu kristaller MMP-8' i de indüklerler [14]. Ayrıca kristaller in vitro artiküler kondrositlerde MMP13' ü aktive ettiği bildirilmiştir [15]. Gene McCarthy ve ark. nın [16] bir araştırmasında MMP9'un bu kristaller tarafından indüklendiğini göstermektedir.

Çok ilginç olarak bir çalışmada bu kristallerin MMP sentezini indüklemesi için fagosite olmaları gerektiğini göstermiştir [17]. Bu Kolşisin'in çalışmamızda etkili olma nedenini açıklayabilen kritik bir nokta olabilir. Çünkü kolşisin mitogenezi inhibe etmektedir. Ayrıca TNF-alfa ve IL-1 bu kristaller ile sinerjistik olarak MMP lerin salınımını artırdığı ve kristallerin TIMP (tissue inhibitors of MMPs) salınımını inhibe ettiği bildirilmiştir [18].

OA daki inflamasyon sıklıkla kalsiyum içeren kristallerin varlığına sekonderdir. Kalsiyum içeren kristaller muhtemelen bir aç-kapa fenomeni olarak değil hastalığın seyrinde artık bir komponent olarak kabul edilmektedir [2]. Das ve ark. [19] tarafından yapılan randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada nimesulid'e kolşisinin eklenmesinin 5 aylık dönemde diz osteoartriti hastalarda plasebo ile kıyaslandığında anlamlı derecede WOMAC ve VAS skorlarında iyileşme sağladığı ve çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir. Bu çalışmada bir selektif COX 2 inhibitör olan nimesulid kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda kolşisinin etkisini gözlememesi için santral etkili bir analjezik olan parasetamolü tercih ettik. Yine Das ve ark. [20] tarafından yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada inflamasyonlu diz OA lı hastalarda intraartiküler steroid ve piroksikam'a 1 gr. kolşisin eklenmesinin plasebo eklenmesine göre anlamlı derecede daha yüksek semptomatik yarar sağladığı gösterilmiştir.

OA lı hastalarda Parasetamol ile yapılmış klinik çalışmalar hem kısa hemde uzun dönemde iyi semptom kontrolü ve iyi tolere edildiğini göstermiştir. Williams ve ark. [21] yaptığı 2 yıllık, ran-



domize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada 2600 mg/gün parasetamol 750 mg/gün naproksen ile diz OA lı hastalarda karşılaştırılmış ve iki tedavi rejiminin benzer etkinlikte olduğu bulunmuştur. Bradley ve ark. [22] yaptığı 4 haftalık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 4000 mg/gün parasetamol, 1200 mg/gün veya 2400 mg/gün ibuprofen ile karşılaştırılmış ve benzer etkinlikte oldukları bulunmuştur. OA lı hastaların tedavisinde asetaminofenin [parasetamol] rolünü randomize kontrollü çalışmaları derleyerek inceleyen bir çalışmada hafif ve orta dereceli ağrısı olan diz OA lı hastalarda 4000 mg asetaminofenin yeterli semptom kontrolü sağladığını, iyi tolere edildiğini ve yan etkilerinin ve tedavi maliyetinin geleneksel NSAID lere göre daha az olduğunu göstermişlerdir [23]. Bizim çalışmamızda tek başına 3000 mg asetaminofen 6 aylık dönemde yeterli semptom kontrolü sağladı ve iyi tolere edildi.

Ayrıca kolşisin grubundaki bir kadın hastamızda Heberden nodüllerinin [HN] gerilediğini tespit ettik. Hastamızın ürik asit seviyeleri normal idi ve gut düşündürecek bir bulgusu yoktu. Hastamız 5 yıldır menapozda idi ve Heberden nodülleri 3 yıldır mevcuttu. Heberden nodülleri tipik olarak hipertrofik artrit ile ilişkilidir. Bununla birlikte yakın bir çalışmada Heberden nodüllerinin varlığı ile radyografik olarak gözlenen immatür DIP osteofitlerin varlığı arasındaki korelasyon olasılığını araştırmışlar ve HN varlığı ile radyografik DIP osteofit varlığı arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır[24]. Buda bu iki antitenin her zaman aynı antite olmadığını göstermektedir. Heberden nodüllerinin histopatolojik doğası hakkında literatürde henüz bir bilgi yoktur [25]. Heberden nodülleri el osteoartriti, travmatik injüriler, gut tofusleri, psöriatik artrit, romatoid artrit, menapoz ile ilişkili olabilir. Bir çalışmada [26] gut geliştiren Heberden nodüllü ve osteoartritli 5 hasta tariflenmiştir. Bu olguların tümü el DIF eklemli tutan gut vakaları olduğunu ve bunların 3'ünde yapılan eklem aspirasyonunda negatif çift kırılma gösteren kristallerin var olduğunu ve bundan dolayı gut'un HN ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bizim hastamızda gözlediğimiz kolşisinin HN boyutunu küçültmedeki bu etkisi için randomize plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Kolşisinin bu etkisi TGF-Beta üzerinden olmuş olabilir. TGF-beta bilinen en güçlü CPPD kristallerinin iyonik olmayan bileşeni gibi hareket eden hücre dışındaki inorganik pirofosfatın kırıkdağ şekillendirici uyarandır [27]. Bundan başka, TGF beta kondrositler tarafından oluşturulan artiküler kırıkdağ kabarcıklarının mineralizasyon kapasitesini artırmaktadır. Bu kabarcıklar kırıkdağ matriksindeki kristal oluşumunda lokal yer olarak işlev görebilmektedir [28]. Bundan başka, TGF-beta'nın etkisi kendi reseptöründe bloke edilince, osteofit oluşumu da azalmıştır [29]. Tüm bu çalışmalar kolşisinin uzun dönemde OA deki osteofit oluşumunu önleyebileceğini düşündürmektedir. Bunun için OA de uzun dönem radyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Kolşisinin çalışmamızdaki diz osteoartritli hastalardaki bu etkisi TGF-beta ekspresyon inhibisyonundan kaynaklanıyor olabilir.

İnsan fibroblast hücrelerinde BCP kristallerinin indüklediği mitojenezis için kristal endositozu ve fagolizozomların asit ortamda çözünmesi gereklidir [30]. Çalışmamızdaki Kolşisinin etki mekanizmalarından biride buradaki mitojenezisi önlemesi olabilir. Çünkü Cheung ve ark. Kristallerin indüklediği MMP-1 ve MMP-3 üretiminde endositozun gerekli olduğunu buldular. Salgılanan MMP-1 ve MMP-3 direkt olarak kırıkdağ matriksini azaltır [2,17].

MMP nin fosfositrat gibi bir çok doku inhibitörü tanımlanmıştır ve hem primer OA hem de kalsiyum kristalleri ile ilişkili dejeneratif artrit düzeltici etkisi olacağı umulmaktadır [2]. Fosfositrat özellikle sinoviyal fibroblastlardaki kristallerle indüklenen

MMP sentez ve mitojenezini inhibe etmektedir. Ne yazık ki, oral alınan fosfositratın biyoyararlanımı zayıftır. Kolşisinde bir MMP doku inhibitörü olabilir. Diacerein, IL-1 ve MMP sentezinin bir inhibitörüdür. OA lı diz üzerinde 16 haftalık bir çalışmada, diacerein'in 100 mg/gün kullanımının ağrı ve tutukluğu azalttığı görülmüştür [31]. Keza kolşisininde IL-1 ve MMP sentezinin inhibisyonu ile etkili olduğu söylenebilir [19,20]. Kolşisin Diacerein'e göre çok ucuz bir ilaçtır ve uzun yıllardır kullanıldığı için güvenli bir ilaç olduğu bilinmektedir. Yapısal modifiye edici etkileri bizim çalışmamızdan çıkan sonuç ile birlikte değerlendirildiğinde Diacerein ile benzer olabilir.

Sonuç olarak; kolşisin, osteoartritte diğer yeni geliştirilmeye çalışılan pahalı ve uzun dönem yan etki profili ortaya konmamış yapısal modifiye edici ajanlara alternatif osteoartritte kullanılabilir olacak ucuz, güvenli ve etkili bir hastalık-yapısal modifiye edici ajan olduğu söylenebilir. Bunun için osteoartritte kolşisinin uzun dönem özellikle MMP, TIMP ve TGF-beta'ya etkileri üzerine laboratuvar çalışmalarına ve radyolojik progresyon çalışmalarına ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

1. Ryan LM, Cheung HS. The role of crystals in osteoarthritis. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1999;25:257-67.
2. Jaovisidha K, Rosenthal AK. Calcium crystals in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:298-302.
3. Derfus BA, Kurian JB, Butler JJ. The high prevalence of pathologic calcium crystals in pre-operative knees. *J Rheumatol* 2002;29:570-4.
4. Reuge L, Van Linthout D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20:428-31.
5. Ravaud P, Moulinier L, Giraudeau B. Effects of joint lavage and steroid injection in patients with osteoarthritis of the knee: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:475-82.
6. Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine. 1998 update. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:48-59.
7. Swan A, Chapman B, Heap S. Submicroscopic crystals in osteoarthritic synovial fluids. *Ann Rheum Dis* 1994;53:467-70.
8. Reuge L, Van Linthout D, Gerster JC. Local deposition of calcium pyrophosphate crystals in evolution of knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20:428-31.
9. Gibilisco PA, Schumacher HR, Hollander IL. Synovial fluid crystals in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:511-515.
10. Halverson P, Mc Carthy D. Patterns of radiographic abnormalities associated with basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the knee. *Ann Rheum Dis* 1986;45:603-605.
11. Misra RP. Calcium and disease: molecular determinants of calcium crystal deposition diseases. *CMLS, Cell, Mol. Life Sci.* 2000;57:421-28.
12. Honig EG, Ingram RH. Chronic bronchitis, emphysema, and airway obstruction. In "Harrison's principles of internal medicine" New York city, The McGraw-Hill Companies, inc. p. 1451-60. 1998.
13. Brogley MA, Cruz M, Cheung HS. Basic calcium phosphate-induced induction of collagenase 1 and stromelysin expression is dependent on a p42/44 mitogen activated protein kinase signal transduction pathway. *Journal of cellular physiology* 1999;180:215-224.
14. Rueben PM, Wenger L, Cruz M. Induction of matrix metalloproteinase-8 in human fibroblasts by basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate dihydrate crystals. *effect of phosphocitrate: Connect Tissue Res.* 2001;42(1):1-12.
15. McCarthy GM, Westfall PR, Masuda I. Basic calcium phosphate crystals activate human osteoarthritic synovial fibroblasts and induce MMP-13 in adult porcine articular chondrocytes. *Ann Rheum Dis* 2001;60:399-406.
16. McCarthy GM, Macius AM, Christopherson PA. Basic calcium crystals induce synthesis and secretion of MMP9 in human fibroblasts. *Ann Rheum Dis* 1998;57:56-60.
17. Cheung HS, Devine TR, Hubbard W. Calcium phosphate particle induction of metalloproteinase and mitogenesis: effect of particle sizes. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5:145-151.
18. Bai G, Howell DS, Howard GA. Basic calcium phosphate crystals up regulate MMPs but down regulate TIMP 1 and 2 in human fibroblasts. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:416-22.
19. Das SK, Mishra K, Ramakrishnan S. A randomized controlled trial to evaluate the slow acting symptom modifying effects of a regimen containing in a subset of patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:247-252.
20. Das SK, Ramakrishnan S, Mishra K. A randomized controlled trial to evaluate the slow acting symptom modifying effects of colchicine in osteoarthritis of the knee. *apreliminary report. Arthritis Rheum* 2002;47:280-284.
21. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1993;9:1196-1206.
22. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, et al. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 1991;325:87-91.
23. Shamooin M, Hochberg MC. The role of acetaminophen in the management of patients with osteoarthritis a symposium. *Am J Med* 2001;110:46-49.
24. Circuttini FM, Baker J, Hart DJ. Relation between Heberden nodes and distal interphalangeal joint osteophytes and their role as markers of generalised disease. *Ann Rheum Dis* 1998;57:246-8.
25. Urbano FL. Heberden's nodes [review of clinical sciences]. *Hospital Physician* 2001;38:29-31.
26. Simkin PA, Campbell PM, Larson EB. Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 1983;26:94-7.
27. Rosenthal AK, Cheung HS, Ryan LM. TGF stimulates inorganic pyrophosphate elaboration by porcine cartilage. *Arthritis Rheum* 1991;34:904-911.
28. Derfus BA, Camacho NP, Olmez U. TGF beta stimulates articular chondrocyte elaboration of matrix vesicles capable of greater calcium pyrophosphate precipitation. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:189-194.
29. Scharstuhl A, Vitters EL. In vitro inhibition of TGF beta activity inhibits osteophyte formation. *Arthritis Rheum* 2001;44:S306.
30. Cheung H, McCarthy D. Mitogenesis induced by calcium containing crystals; role of intracellular dissolution. *Exp Cell Res* 1985;157:63-70.
31. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. A double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:2339-48.